

Patent number: JP3169815
Publication date: 1991-07-23
Inventor: IDE HIROYUKI; others: 02
Applicant: NIPPON MINING CO LTD
Classification:
- international: A61K31/505; A61K31/52
- european:
Application number: JP19890307741 19891129
Priority number(s):

[View INPADOC patent family](#)

Abstract of JP3169815

PURPOSE:To obtain a preventive and treating agent for liver disorder having excellent effects on liver disorder and extremely low side effects, containing a compound such as guanine, adenine, hypoxanthine, uracil or cytosine as an active ingredient.

CONSTITUTION:A preventive and treating agent for liver disorder containing one or more of guanine, adenine, hypoxanthine, uracil, cytosine and xanthine. The compounds of guanine and the rest are all basic components of nucleic acid and obtained by hydrolysis of deoxyribonucleic acid or ribonucleic acid. The component is processed into a dosage form such as powder or solution as preventive and heating agent for liver disorder and a dose is generally about 0.1-10,000mg/day by oral administration.

Family list

1 family member for:

JP3169815

Derived from 1 application.

Back to JP3169815

1 PREVENTIVE AND TREATING AGENT OF LIVER DISORDER

Publication info: JP3169815 A - 1991-07-23

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平3-169815

⑤ Int. Cl.⁵ 識別記号 庁内整理番号 ⑬ 公開 平成3年(1991)7月23日

A 61 K 31/505 ACS 7252-4C

31/52 7252-4C

// C 07 D 239/47 Z 6529-4C

239/54 8829-4C

473/06 8829-4C

473/18 8829-4C

473/30 8829-4C

473/34 3 1 1 6529-4C C 07 D 239/55

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全7頁)

⑭ 発明の名称 肝臓障害予防及び治療剤

⑮ 特 願 平1-307741

⑯ 出 願 平1(1989)11月29日

⑰ 発 明 者 井 出 博 之 福岡県福岡市中央区平尾4丁目10番11号

⑱ 発 明 者 有 吉 敏 彦 長崎県長崎市白鳥町11番18-206号

⑲ 発 明 者 北 島 俊 一 熊本県宇土郡不知火町御領458

⑳ 出 願 人 日本鉱業株式会社 東京都港区虎ノ門2丁目10番1号

㉑ 代 理 人 弁理士 戸田 親男

明 細 書

1. 発明の名称

肝臓障害予防及び治療剤

2. 特許請求の範囲

グアニン、アデニン、ヒポキサンチン、ウラシル、シトシンまたはキサンチンのいずれか一種又は二種以上の化合物を有効成分として含む肝臓障害予防及び治療剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、肝臓障害を予防するための予防剤又は肝臓障害を改善するための治療剤に関する。

〔従来の技術及び問題点〕

肝臓障害には、肝毒物等により肝代謝障害が引き起こされ、肝細胞の機能低下に基づいて起こる。例えば急性又は慢性の肝炎、肝硬変、劇症肝炎、薬物性肝炎、ウイルス性肝炎、アルコール性肝炎、脂肪肝等がある。このような肝臓障害の予防或いは治療剤は、種々知られているが、治療効果、副作用等の問題などがあり、十分に満足すべき状態

にない。

本発明者は、上記現状に鑑み、亀類の甲羅について、鋭意研究を進めた結果、この甲羅中に肝臓障害を予防、すなわち強肝作用及び治療する成分が含まれていることを見出し、新しい肝臓障害予防及び治療剤を提案した(特願昭63-159258号)。しかし、この予防及び治療剤には、薬効成分以外の成分が多く含まれ、効果を挙げるためには、多量の投与を必要とした。

〔問題点を解決するための手段〕

本発明者は、かかる現状に鑑み、甲羅中の肝臓障害に対する薬効成分の探求を進めた結果、この成分の一つが、核酸塩基のウラシルであることが分かり、この知見により、さらに研究を進めた結果、ウラシル以外の他の核酸塩基であるグアニン、アデニン、ヒポキサンチン、シトシン及びキサンチンも同様の効果を有することが分った。

本発明は、かかる知見に基づきなされたもので、本発明の目的は、副作用が極めて少なく、肝臓障害に対し優れた効果を有する肝臓障害予防及び治

療剤を提案することにある。

本発明は、グアニン、アデニン、ヒポキサンチン、ウラシル、シトシンまたはキサンチンのいずれか一種又は二種以上の化合物を有効成分として含むことからなる肝臓障害予防及び治療剤で有る。

上記グアニン、アデニン、ヒポキサンチン、ウラシル、シトシンまたはキサンチンは、何れも核酸塩基成分であり、デオキシリボ核酸(DNA)やリボ核酸の加水分解により得られるものである。本発明では、これらの成分を含有するものであり、これらの成分は天然物から抽出して得られるものでも合成により得られるものでも、いずれも用いることができる。これらの成分は、単独で用いることができるが、2種以上混合して用いることもできる。これらの成分を肝臓障害予防及び治療剤として用いる場合は、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤等の形態とし、経口或いは経官等での経腸投与による方法でも、また注射剤の形態とし、経静脈投与としても良い。また、この投与量は、患者の病理状態、年齢、体重或いは併用薬剤等を考

脂カラムクロマトグラフィーで、 H_2O を溶離液として分離し、黄色蛍光画分(紫外線により黄色蛍光を発する流出分)と青色蛍光及び短波長吸収画分に分離した。次いで、後者の青色蛍光及び短波長吸収画分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで、青色蛍光画分(紫外線により青色蛍光を発する流出分)、短波長吸収画分(254nmの波長の光を吸収する流出分)及び結晶画分(蛍光及び吸収を有せず、結晶となった留出分)とに分離した。このうちの結晶画分を、クロロホルムにより再結晶して棒状結晶約20mgを得た。この結晶について、シリカゲルを用いた薄層クロマトグラフィーにおけるRf値(展開溶媒: 酢酸: アセトン: メタノール: ベンゼン=5:10:30:55)、融点、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、元素分析及び質量分析を行った。この結果を第1表に示した。

慮して適宜選定される。一般的には、経口投与で0.1~10,000mg/日程度である。以下、本発明の実施例を示す。

〔実施例〕

(実施例1)

スッポンからの分離、検索

スッポンの背甲を凍結乾燥し、これを破砕器により粉末とし、この粉末800gに5倍量の水を加えて、室温で、2時間攪拌した後、3000rpmで10分間遠心分離した。その上清をエバポレーターで45℃の温度で減圧下に濃縮し、これにメタノールを加えて70%メタノール水溶液とし、3000rpm、4℃の温度で20分間の遠心分離により除タンパクした後、再びエバポレーターで減圧濃縮した。この濃縮液を3000rpmで10分間遠心分離した後、その上清をセファデックスG-25(50mmφ×900mm)を用い、水を溶離液としてゲル濾過を行い、紫外線の照射により黄色蛍光を発する黄色蛍光画分を集め、これを減圧濃縮し、再び水を加えて溶かした。この液を、DE-52を用いた陰イオン交換樹

第1表

| | |
|-------------------|--|
| Rf値 | 0.64 |
| 融点(℃) | 128~130 |
| 紫外吸収(nm) | 260 |
| 赤外吸収(cm^{-1}) | 3450, 1150(O-H); 1670(C=O) 3340, 2670, 1600(-NH-) |
| 元素分析(%) | C: 42.88, H: 3.63, N: 24.78 |
| 質量分析(m/e) | 112 |

これらの物性値から、この結晶成分がウラシルであることが確認された。

被験液の調整

上記で得た結晶成分を蒸留水に0.02%濃度に溶解して被験液Aを調整した。この被験液はゾンデを用いて、それぞれ1回につき5ml/kg経口投与した。

また、市販の合成ウラシル(特級、キシダ化学株式会社)を用いて、0.02、0.20及び2.00%水溶液を調製して、被験液B、C、Dとし、同様に、それぞれ1回につき5ml/kg経口投与した。

試験方法

体重 150 g のウィスター系雄性ラットを 1 群 4 匹で用いた。また、肝臓障害の起炎薬物として四塩化炭素(CCl₄)を 20% となるようにコーン油で希釈調製し、その 2 ml/kg を腹腔内投与を行なった。この CCl₄ の腹腔内投与から 24 時間経過した後、腹大静脈より採血し、開腹後肝臓を摘出した。これらにつき、血清 GOT 及び GPT 活性を検査し、さらに摘出肝臓の病理標本を作製し、H-E 染色を施して病理組織学的検査を行った。

試験群の構成

- A 群: CCl₄ 投与 12 時間前、直前及び CCl₄ 投与 6 時間後に被験液 A を投与。
 B 群: CCl₄ 投与 12 時間前、直前及び CCl₄ 投与 6 時間後に被験液 B を投与。
 C 群: CCl₄ 投与 12 時間前、直前及び CCl₄ 投与 6 時間後に被験液 C を投与。
 D 群: CCl₄ 投与 12 時間前、直前及び CCl₄ 投与 6 時間後に被験液 D を投与。
 E 群: 比較として CCl₄ 投与のみ。

(実施例 2)

実施例 1 において、試験群の構成を次のように代えた以外は、実施例 1 と全く同様の試験を行った。

試験群の構成

- A 群: CCl₄ 投与直前に被験液 B を投与。
 B 群: CCl₄ 投与直前に被験液 C を投与。
 C 群: CCl₄ 投与直前に被験液 D を投与。
 D 群: 比較として CCl₄ 投与のみ。

結 果

この検査結果を第 3 表に記載した。

第 3 表 (平均値)

| 項 目 | A 群 | B 群 | C 群 | D 群 |
|------------------|-----|-----|-----|-----|
| 血清 GOT 活性 (IU/l) | 469 | 383 | 399 | 653 |
| 血清 GPT 活性 (IU/l) | 281 | 211 | 218 | 343 |

一方、病理組織学的検査の結果、D 群は中心静脈の細胞壊死や中間帯におよぶ腫大肝細胞が多数見られ、細胞浸潤も著しかった。これに対し、A

F 群: 比較として CCl₄ 投与に代えコーン油のみを 2 ml/kg 腹腔内に投与。

結 果

上記の検査結果を第 2 表に記載した。

第 2 表 (平均値)

| 項 目 | A 群 | B 群 | C 群 | D 群 | E 群 | F 群 |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 血清 GOT 活性 (IU/l) | 203 | 339 | 125 | 292 | 616 | 112 |
| 血清 GPT 活性 (IU/l) | 101 | 134 | 72 | 120 | 348 | 25 |

一方、病理組織学的検査の結果、E 群は中心静脈の細胞壊死や中間帯におよぶ腫大肝細胞が多数見られ、細胞浸潤も著しかったが、A～D 群では、中心静脈域にのみ腫大肝細胞が見られたにすぎなかった。

上記結果から、スッポンに背甲から抽出されたウラシルを投与した A 群も、合成で得られたウラシルを投与した群も、いずれも血清 GOT、GPT の上昇抑制が認められ、また組織学的な検査から肝臓障害に対し予防効果、即ち強肝作用があることは、明らかである。

～C 群は、中心静脈域にのみ腫大肝細胞が見られたにすぎなかった。

上記結果から、被験液を投与した A～C 群は血清 GOT、GPT の上昇抑制が認められ、また組織学的な検査から肝臓障害を抑制していることは明らかである。

(実施例 3)

実施例 1 において、試験群の構成を次のように代えた以外は、実施例 1 と全く同様の試験を行った。

試験群の構成

- A 群: 被験液 B を 3 日間連続投与後に CCl₄ 投与。
 B 群: 被験液 C を 3 日間連続投与後に CCl₄ 投与。
 C 群: 被験液 D を 3 日間連続投与後に CCl₄ 投与。
 D 群: 比較として CCl₄ 投与のみ。

結 果

この検査結果を第 4 表に記載した。

第 4 表
(平均値)

| 項 目 | A 群 | B 群 | C 群 | D 群 |
|----------------|-----|-----|-----|-----|
| 血清GOT活性 (IU/l) | 427 | 569 | 616 | 848 |
| 血清GPT活性 (IU/l) | 203 | 310 | 371 | 506 |

一方、病理組織学的検査の結果、D群は中心静脈の細胞壊死や中間帯におよぶ腫大肝細胞が多数見られ、細胞浸潤も著しかった。これに対し、A～C群は、中心静脈域にのみ腫大肝細胞が見られたにすぎなかった。

上記結果から、被験液を投与したA～C群は血清GOT、GPTが低く、また組織学的な検査からCC₂による肝臓障害の程度が低いことは明らかで、肝臓障害予防機能を有することが分かる。

(実施例4)

実施例1において、試験群の構成を次のように代えた以外は、実施例1と全く同様の試験を行った。

試験群の構成

A 群：CC₂投与6時間後に被験液Cを投与。

と静脈内投与と投与方法を代えた以外は、実施例1と同様の試験を行った。

試験群の構成

A 群：CC₂投与直前に被験液Cを経口投与。

B 群：CC₂投与直前に被験液Cを静脈内投与。

C 群：比較としてCC₂投与のみ。

結 果

この検査結果を第6表に記載した。

第 6 表
(平均値)

| 項 目 | A 群 | B 群 | C 群 |
|----------------|-----|-----|-----|
| 血清GOT活性 (IU/l) | 458 | 500 | 645 |
| 血清GPT活性 (IU/l) | 228 | 295 | 351 |

一方、病理組織学的検査の結果、C群は中心静脈の細胞壊死や中間帯におよぶ腫大肝細胞が多数見られ、細胞浸潤も著しかった。これに対し、A、B群は、中心静脈域にのみ腫大肝細胞が見られたにすぎなかった。

上記結果から、経口投与の場合も、静脈内投与の場合も血清GOT、GPTが低く、また組織学的な検査から、投与方法の如何にかかわらず、肝臓障害の防止効果を有することが分かる。

B 群：CC₂投与6時間後に被験液Dを投与。

C 群：比較としてCC₂投与のみ。

結 果

この検査結果を第5表に記載した。

第 5 表
(平均値)

| 項 目 | A 群 | B 群 | C 群 |
|----------------|-----|-----|-----|
| 血清GOT活性 (IU/l) | 422 | 295 | 662 |
| 血清GPT活性 (IU/l) | 207 | 118 | 348 |

一方、病理組織学的検査の結果、C群は中心静脈の細胞壊死や中間帯におよぶ腫大肝細胞が多数見られ、細胞浸潤も著しかった。これに対し、A、B群は、中心静脈域にのみ腫大肝細胞が見られたにすぎなかった。

上記結果から、被験液を投与したA～C群は血清GOT、GPTが低く、また組織学的な検査からCC₂による肝臓障害の程度が低いことは明らかで、肝臓障害の治癒効果を有することが分かる。

(実施例5)

実施例1において、試験群の構成を、経口投与

(実施例6)

被験液の調製

実施例1と同様の合成ウラシルを用いて、0.02、0.20及び2.00%水溶液を調製して、被験液B、C、Dとし、ゾンデを用い、それぞれ5ml/kg経口投与した。

試験方法

実施例1と同様なラットを1群4匹で用いた。また、肝臓障害の起炎薬物としてアリルアルコールを2%となるように生理食塩水で希釈調製し、その1.8ml/kgを腹腔内投与した。このアリルアルコール投与から24時間経過した後、腹大静脈より採血し、同時に開腹して、肝臓を摘出した。これらにつき、血清GOT及びGPT活性を検査し、さらに摘出肝臓の病理標本を作製し、H-E染色を施して病理組織学的検査を行った。

試験群の構成

A 群：アリルアルコール投与と同時に被験液Bを

投与。

B群：アリルアルコール投与と同時に被験液Cを投与。

C群：アリルアルコール投与と同時に被験液Dを投与。

D群：比較としてアリルアルコール投与のみ。

E群：比較としてアリルアルコール投与に代え生理食塩水のみを1.8ml/kg腹腔内に投与。

結 果

この検査結果を第7表に記載した。

第 7 表

(平均値)

| 項 目 | A群 | B群 | C群 | D群 | E群 |
|----------------|-----|-----|-----|-----|----|
| 血清GOT活性 (IU/l) | 364 | 171 | 172 | 559 | 76 |
| 血清GPT活性 (IU/l) | 230 | 97 | 102 | 313 | 40 |

一方、病理組織学的検査の結果、D群は門脈域から中間帯におよぶ広範囲の壊死が認められ細胞浸潤が著しかった。これに対し、A～C群では門脈域にわずかな壊死像が認められたにすぎなかった。

第 8 表

(平均値)

| 項 目 | A群 | B群 | C群 | D群 |
|----------------|-----|-----|-----|-----|
| 血清GOT活性 (IU/l) | 211 | 297 | 206 | 763 |
| 血清GPT活性 (IU/l) | 128 | 231 | 128 | 596 |

一方、病理組織学的検査の結果、D群は門脈域から中間帯におよぶ広範囲の壊死が認められ細胞浸潤が著しかった。これに対し、A～C群では門脈域にわずかな壊死像が認められたにすぎなかった。

上記結果から、被験液を投与したA～C群は血清GOT、GPTが低く、また組織学的な検査からアリルアルコールによる肝臓障害の程度が低いことは明らかで、肝臓障害の治療効果を有することが分かる。

(実施例8)

被験液の調製

実施例6と同様に行った。

試験方法

実施例6において、肝臓障害の起炎薬物として

上記結果から、被験液を投与したA～C群は血清GOT、GPTが低く、また組織学的な検査からアリルアルコールによる肝臓障害の程度が低いことは明らかで、肝臓障害の予防効果を有することが分かる。

(実施例7)

実施例6において、試験群の構成を次のように代えた以外は、実施例6と全く同様の試験を行った。

試験群の構成

A群：アリルアルコール投与6時間後に被験液Bを投与。

B群：アリルアルコール投与6時間後に被験液Cを投与。

C群：アリルアルコール投与6時間後に被験液Dを投与。

D群：比較としてアリルアルコール投与のみ。

結 果

この検査結果を第8表に記載した。

D-ガラクトサミンの10%生理食塩水を用い、その5ml/kgを腹腔内投与した以外は、実施例6と同様の方法で行った。

試験群の構成

A群：D-ガラクトサミン投与と同時に被験液Bを投与。

B群：D-ガラクトサミン投与と同時に被験液Cを投与。

C群：D-ガラクトサミン投与と同時に被験液Dを投与。

D群：比較としてD-ガラクトサミン投与のみ。

E群：比較としてD-ガラクトサミン投与に代え生理食塩水のみを1.8ml/kg腹腔内に投与。

結 果

この検査結果を第9表に記載した。

第 9 表

(平均値)

| 項 目 | A群 | B群 | C群 | D群 | E群 |
|----------------|-----|-----|-----|-----|----|
| 血清GOT活性 (IU/l) | 397 | 306 | 657 | 706 | 62 |
| 血清GPT活性 (IU/l) | 190 | 226 | 406 | 421 | 35 |

一方、病理組織学的検査の結果、D群は肝小葉散在性壊死が著しく、細胞浸潤像も認められた。これに対し、A～C群ではわずかな壊死像が認められたにすぎなかった。

上記結果から、被験液を投与したA、B群は血清GOT、GPTが低く、また組織学的な検査からA～C群はD-ガラクトサミンによる肝臓障害の程度が低いことは明らかで、肝臓障害の予防効果を有することが分かる。

(実施例9)

実施例8において、試験群の構成を次のように代えた以外は、実施例8と全く同様の試験を行った。

試験群の構成

A群：D-ガラクトサミン投与6時間後に被験液Cを投与。

B群：D-ガラクトサミン投与6時間後に被験液Dを投与。

C群：比較としてD-ガラクトサミン投与のみ。

結 果

2mM/kg経口投与した。

試験方法

体重150gのウィスター系雄性ラットを1群3匹で用いた。また、肝臓障害の起炎薬物としてCCl₄を20%となるようにコーン油で希釈調整し、その2mM/kgを腹腔投与を行った。このCCl₄の腹腔内投与から24時間経過した後、腹大静脈より採血し、開腹後肝臓を摘出した。これらにつき、血清GOT、GPT及びICDH活性を測定し、摘出した肝臓の一部からミクロソームを調製し、チトクロームP-450量、及びb5量、アニリンヒドロキシラーゼ(Aniline hydroxylase)、アミノピリン、N-ジメチラーゼ(Aminopyrine N-demethylase)、7-エトキシクマリン、0-ジエチラーゼ(Ethoxycoumarin 0-deethylase)及びグルコース-6-フォスフェート(Glucose-6-phosphatase)活性を測定した。さらに摘出肝臓の病理標本を作製し、H-E染色を施して病理組織学的検査を行った。

試験群の構成

A群：CCl₄投与30分前に被験液Eを投与。

この検査結果を第10表に記載した。

第10表

| 項 目 | A 群 | B 群 | C 群 |
|----------------|-----|-----|-----|
| 血清GOT活性 (IU/g) | 416 | 375 | 658 |
| 血清GPT活性 (IU/g) | 232 | 190 | 441 |

一方、病理組織学的検査の結果、C群は肝小葉散在性壊死が著しく、細胞浸潤像も認められた。これに対し、A、B群ではわずかな壊死像が認められたにすぎなかった。

上記結果から、被験液を投与したA、B群は血清GOT、GPTが低く、また組織学的な検査からD-ガラクトサミンによる肝臓障害の程度が低いことは明らかで、肝臓障害の治療効果を有することが分かる。

(実施例10)

被験液の調製

市販のウラシル、ヒポキサンチン及びアデニンを生理食塩水を用いて2%溶液として懸濁させ、被験液E、F、Gとし、ゾンデを用い、それぞれ

B群：CCl₄投与30分前に被験液Fを投与。

C群：CCl₄投与30分前に被験液Gを投与。

D群：比較としてCCl₄投与のみ。

E群：比較としてCCl₄投与に代え生理食塩水のみを2mM/kg腹腔内に投与。

結 果

上記の検査結果を第11表に記載した。

第 1 1 表

(平均値)

| 項 目 | A群 | B群 | C群 | D群 | E群 |
|---|--------|--------|--------|--------|-------|
| 血清GOT活性 (Karmen unit) | 505.85 | 390.35 | 152.27 | 613.43 | 112 |
| 血清GPT活性 (Karmen unit) | 152.88 | 106.80 | 43.40 | 222.88 | 38 |
| Cytochrome P-450 (nmole/mg prot.) | 0.259 | 0.293 | 0.400 | 0.187 | 0.719 |
| Cytochrome b5 (nmole/mg prot.) | 0.149 | 0.161 | 0.195 | 0.133 | 0.263 |
| Aniline hydroxylase (nmole/mg prot./min) | 0.19 | 0.25 | 0.23 | 0.15 | 0.87 |
| Aminopyline N-demethylase (nmole/mg prot./min) | 2.22 | 3.55 | 4.09 | 2.10 | 6.27 |
| 7-Ethoxycoumarine O-deethylase (nmole/mg prot./min) | 0.23 | 0.25 | 0.29 | 0.16 | 0.56 |
| G-6-Pase (mg Pi/15min/mg prot.) | 34.30 | 41.60 | 51.48 | 22.99 | 94.00 |

C 群: CCl₄投与30分前に被験液 J を投与。D 群: 比較としてCCl₄投与のみ。結 果

上記の検査結果を第12表に記載した。

第 1 2 表

(平均値)

| 項 目 | A群 | B群 | C群 | D群 |
|---|--------|--------|--------|--------|
| 血清GOT活性 (Karmen unit) | 189.78 | 319.33 | 363.72 | 870.5 |
| 血清GPT活性 (Karmen unit) | 44.95 | 100.00 | 195.50 | 392.62 |
| Cytochrome P-450 (nmole/mg prot.) | 0.436 | 0.364 | 0.408 | 0.183 |
| Cytochrome b5 (nmole/mg prot.) | 0.202 | 0.185 | 0.217 | 0.156 |
| Aniline hydroxylase (nmole/mg prot./min) | 0.43 | 0.33 | 0.36 | 0.22 |
| Aminopyline N-demethylase (nmole/mg prot./min) | 3.84 | 3.15 | 3.56 | 1.94 |
| 7-Ethoxycoumarine O-deethylase (nmole/mg prot./min) | 0.38 | 0.29 | 0.39 | 0.15 |
| G-6-Pase (mg Pi/15min/mg prot.) | 58.05 | 49.45 | 57.85 | 25.00 |

一方、病理組織学的検査の結果、D 群は中心静脈域の壊死ならびに門脈域にわたる肝細胞の腫大

一方、病理組織学的検査の結果、D 群は中心静脈域の壊死ならびに門脈域にわたる肝細胞の腫大が認められ、細胞浸潤も著しかったが、A～C 群では、中心静脈域にのみ腫大肝細胞が見られたにすぎなかった。

上記結果から、ウラシル、ヒポキサンチンおよびアデニンを投与することにより障害は改善され、特にアデニンの効果は顕著であった。

(実施例11)

被験液の調製

市販のグアニン、シトシン及びキサンチンを生理食塩水を用いて2%溶液として懸濁させ、被験液 H、I、J とし、ゾンデを用い、それぞれ2mM/kg 経口投与した。

試験方法

試験群構成を次のように設定し、試験方法は実施例10と全く同様の方法で行った。

試験群の構成A 群: CCl₄投与30分前に被験液 H を投与。B 群: CCl₄投与30分前に被験液 I を投与。

が認められ、細胞浸潤も著しかったが、A～C 群では、中心静脈域にのみ腫大肝細胞が見られたにすぎなかった。

上記結果から、グアニン、シトシンおよびキサンチンを投与することにより障害は改善され、特にグアニンの効果は顕著であった。

〔発明の効果〕

以上のように本発明の肝臓障害予防及び治療剤は、副作用が少なく、肝臓障害に対し極めて優れた効果を有するものである。

代理人 弁理士 戸 田 親 男